

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. April 2002 (18.04.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/30928 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 451/10,
A61K 31/46, A61P 43/00

Hallgarterstr. 9, 55218 Ingelheim (DE). MATHES,
Andreas [DE/DE]; Am Sportfeld 2, 55437 Ockenheim
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/11225

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AI, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. September 2001 (28.09.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 50 621.6 12. Oktober 2000 (12.10.2000) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
[DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



WO 02/30928 A1

(54) Title: CRYSTALLINE MONOHYDRATE, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND THE USE THEREOF IN THE PRODUCTION OF A MEDICAMENT

(54) Bezeichnung: KRISTALLINES MONOHYDRAT, VERFAHREN ZU DESSEN HERSTELLUNG UND DESSEN VERWENDUNG ZUR HERSTELLUNG EINES ARZNEIMITTELS

(57) Abstract: The invention relates to a crystalline monohydrate of $(1\alpha,2\beta,4\beta,5\alpha,7\beta)$ -7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatracyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane bromide, to a method for producing the same, and to the use thereof in the production of a medicament, especially for producing a medicament that has an anticholinergic effect.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein kristallines Monohydrat von $(1\alpha,2\beta,4\beta,5\alpha,7\beta)$ -7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatracyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane-bromid, Verfahren zu dessen Herstellung, sowie dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels, insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels mit anticholinriger Wirkung.

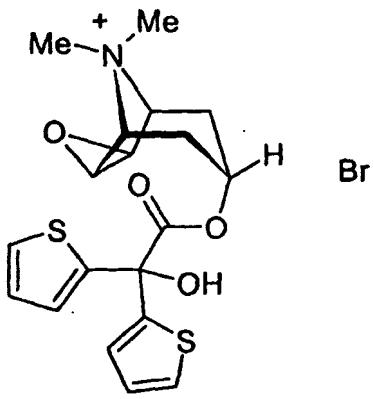
Kristallines Monohydrat, Verfahren zu dessen Herstellung und dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels

Die Erfindung betrifft ein kristallines Monohydrat von ($1\alpha,2\beta,4\beta,5\alpha,7\beta$)-7-[(hydroxydi-
5 2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane-bromid,
Verfahren zu dessen Herstellung, sowie dessen Verwendung zur Herstellung eines
Arzneimittels, insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels mit anticholinriger
Wirkung.

10

Hintergrund der Erfindung

Die Verbindung ($1\alpha,2\beta,4\beta,5\alpha,7\beta$)-7-[(hydroxydi-2-thienylacetyl)oxy]-9,9-dimethyl-3-oxa-9-azoniatricyclo[3.3.1.0^{2,4}]nonane-bromid, ist aus der Europäischen Patentanmeldung EP 418 716 A1 bekannt und weist die folgende chemische Struktur auf:



15

Die Verbindung besitzt wertvolle pharmakologische Eigenschaften und ist unter dem Namen Tiotropiumbromid (BA679) bekannt. Tiotropiumbromid stellt ein hochwirksames Anticholinergikum dar und kann deshalb bei der Therapie von Asthma oder COPD (chronic obstructive pulmonary disease = chronisch obstruktive Lungenerkrankung) einen therapeutischen Nutzen entfalten.

- Die Applikation von Tiotropiumbromid erfolgt vorzugsweise auf inhalativem Wege. Hierbei können geeignete Inhaltionspulver, die in geeignete Kapseln (Inhaletten) abgefüllt mittels entsprechender Pulverinhalatoren appliziert werden, zum Einsatz kommen. Alternativ dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter Inhalationsaerosole erfolgen. Hierzu zählen auch pulverförmige Inhalationsaerosole, die beispielsweise HFA134a, HFA227 oder deren Gemisch als Treibgas enthalten.
- 30 Die richtige Herstellung der vorgenannten, zur inhalativen Verabreichung eines Arzneiwirkstoffes verwendbaren Zusammensetzungen stützt sich auf verschiedene

- Parameter, die mit der Beschaffenheit des Arzneiwirkstoffes selbst verbunden sind. Ohne Einschränkung darauf sind Beispiele dieser Parameter die Wirkstabilität des Ausgangsstoffes unter verschiedenen Umgebungsbedingungen, die Stabilität im Verlauf der Herstellung der pharmazeutischen Formulierung sowie die Stabilität in den Endzusammensetzungen des Arzneimittels. Der zur Herstellung der vorgenannten Arzneimittelzusammensetzungen verwendete Arzneiwirkstoff sollte so rein wie möglich sein und seine Stabilität bei Langzeitlagerung muß unter verschiedenen Umgebungsbedingungen gewährleistet sein. Dies ist zwingend erforderlich, um zu verhindern, daß Arzneimittelzusammensetzungen Verwendung finden, in denen neben tatsächlichem Wirkstoff beispielsweise Abbauprodukte desselben enthalten sind. In einem solchen Fall könnte ein in Kapseln vorgefundener Gehalt an Wirkstoff niedriger sein als spezifiziert.
- Die Absorption von Feuchtigkeit vermindert den Gehalt an Arzneiwirkstoff wegen der durch die Wasseraufnahme verursachten Gewichtszunahme. Zur Aufnahme von Feuchtigkeit neigende Arzneimittel müssen während der Lagerung vor Feuchtigkeit geschützt werden, beispielsweise durch Zusatz von geeigneten Trockenmitteln oder durch Lagerung des Arzneimittels in einer vor Feuchtigkeit geschützten Umgebung. Zudem kann die Aufnahme von Feuchtigkeit den Gehalt an Arzneiwirkstoff während der Herstellung vermindern, wenn das Arzneimittel der Umgebung ohne jeglichen Schutz vor Feuchtigkeit ausgesetzt wird.

- Eine gleichmäßige Verteilung des Arzneimittels in der Formulierung ist ein kritischer Faktor, insbesondere wenn eine niedrige Dosierung des Arzneimittels erforderlich ist. Um die gleichmäßige Verteilung sicherzustellen, kann man die Teilchengröße des Wirkstoffes auf einen geeigneten Wert vermindern, beispielsweise durch Mahlen. Ein weiterer Aspekt, der bei inhalativ, mittels eines Pulvers zu applizierenden Wirkstoffen bedeutsam ist, ist durch den Umstand bedingt, daß nur Teilchen einer bestimmten Teilchengröße bei der Inhaltion in die Lunge gelangen. Die Teilchengröße dieser lungengängigen Partikel (inhalierbarer Anteil) liegt im Submicronbereich. Um Wirkstoffe mit entsprechender Teilchengröße zu erhalten, ist ebenfalls ein Mahlvorgang (sogenanntes Mikronisieren) erforderlich.
- Da als Begleiterscheinung des Mahlens (bzw. Mikronisierens) trotz der beim Verfahrensablaufs erforderlichen harten Bedingungen ein Abbau des Arzneimittelwirkstoffes weitestgehend vermieden werden muß, stellt eine hohe Stabilität des Wirkstoffs gegenüber dem Mahlvorgang eine unabdingbare Notwendigkeit dar. Nur eine ausreichend große Stabilität des Wirkstoffs beim Mahlvorgang erlaubt die Herstellung einer homogenen Arzneimittelformulierung, in der stets in reproduzierbarer Art und Weise die festgelegte Menge an Wirkstoff enthalten ist.

Eine weitere Problematik die beim Mahlvorgang zur Herstellung der gewünschten Arzneimittelformulierung auftreten kann, ist die durch diesen Prozess erfolgende Energiezufuhr und die Belastung der Oberfläche der Kristalle. Dies kann unter Umständen zu polymorphen Veränderungen, zu einer Umwandlung zur amorphen

- 5 Gestalt hin oder zu einer Änderung des Kristallgitters führen. Da für die pharmazeutische Qualität einer Arzneimittelformulierung stets dieselbe kristalline Morphologie des Wirkstoffs gewährleistet sein muß, sind auch vor diesem Hintergrund an die Stabilität und Eigenschaften des kristallinen Wirkstoffs erhöhte Anforderungen zu stellen.

10

Die Stabilität eines Arzneiwirkstoffes ist in Arzneimittelzusammensetzungen ferner wichtig zur Festlegung der Gültigkeitsdauer der Arzneimittelspezialität; diese Dauer ist diejenige, während der das Arzneimittel ohne irgendwelches Risiko verabreicht werden kann. Eine hohe Stabilität eines Arznemittels in den vorgenannten

- 15 Arzneimittelzusammensetzungen unter verschiedenen Lagerungsbedingungen stellt deshalb sowohl für die Patienten wie auch für den Hersteller einen weiteren Vorteil dar.

Neben den vorstehend angegebenen Erfordernissen ist generell zu berücksichtigen,

- 20 dass jede Änderung des Feststoffzustandes eines Arznemittels, welche dessen physikalische und chemische Stabilität verbessern kann, gegenüber weniger stabilen Formen desselben Arznemittels einen erheblichen Vorteil ergibt.

Die Aufgabe der Erfindung besteht somit in der Bereitstellung einer neuen, stabilen

- 25 Kristallform der Verbindung Tiotropiumbromid, die den vorstehend genannten hohen Anforderungen, die an einen Arzneimittelwirkstoff zu richten sind, genügen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

- Es wurde gefunden, daß Tiotropiumbromid je nach Wahl der Bedingungen, die bei
- 30 der Reinigung des nach der technischen Herstellung erhaltenen Rohprodukts angewendet werden können, in unterschiedlichen kristallinen Modifikationen anfällt.

- Es wurde gefunden, daß diese unterschiedlichen Modifikationen maßgeblich durch Wahl der zur Kristallisation eingesetzten Lösemittel sowie durch Wahl der beim
- 35 Kristallisationsprozess gewählten Verfahrensbedingungen gezielt erhalten werden können.

- Es wurde überraschenderweise festgestellt, daß das Monohydrat des Tiotropiumbromids, welches durch die Wahl spezifischer Reaktionsbedingungen in kristalliner Form erhalten werden kann, den eingangs genannten hohen Anforderungen genügt und somit die der vorliegenden Erfindung zugrunde liegende
- 5 Aufgabe löst. Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung kristallines Tiotropiumbromid-Monohydrat.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Herstellverfahren von kristallinen Hydraten des Tiotropiumbromids. Dieses Herstellverfahren ist dadurch

10 gekennzeichnet, daß Tiotropiumbromid, welches beispielsweise nach der in der EP 418 716 A1 offenbarten Herstellungsvorschrift erhalten worden ist, in Wasser aufgenommen wird, die erhaltene Mischung erwärmt wird und abschließend die Hydrate des Tiotropiumbromids unter langsamem Abkühlen kristallisiert werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner kristalline Hydrate des Tiotropiumbromids,

15 die durch vorstehende Vorgehensweise erhältlich sind.

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft ein Herstellverfahren von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat, welches nachfolgend detaillierter beschrieben wird. Zur Herstellung des kristallinen Monohydrats gemäß der vorliegenden Erfindung ist

20 es erforderlich, Tiotropiumbromid, welches beispielsweise nach der in der EP 418 716 A1 offenbarten Herstellungsvorschrift erhalten worden ist, in Wasser aufzunehmen, zu erwärmen, eine Reinigung mit Aktivkohle durchzuführen und nach Abtrennen der Aktivkohle unter langsamem Abkühlen das Tiotropiumbromid-monohydrat langsam zu kristallisieren.

25 Erfindungsgemäß bevorzugt wird wie nachfolgend beschrieben vorgegangen. In einem geeignet dimensionierten Reaktionsgefäß wird das Lösemittel mit Tiotropiumbromid, welches beispielsweise nach der in der EP 418 716 A1 offenbarten Herstellungsvorschrift erhalten worden ist, gemischt.

Pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid werden 0,4 bis 1,5 kg, bevorzugt 0,6 bis 1.

30 kg, besonders bevorzugt ca. 0,8 kg Wasser als Lösemittel verwendet. Die erhaltene Mischung wird unter Rühren erwärmt, vorzugsweise auf mehr als 50°C, besonders bevorzugt auf mehr als 60°C. Die maximal wählbare Temperatur bestimmt sich durch den Siedepunkt des verwendeten Lösemittels Wasser. Vorzugsweise wird die Mischung auf einen Bereich von 80-90°C erhitzt.

35 In diese Lösung wird Aktivkohle, trocken oder wasserfeucht, eingebracht. Bevorzugt werden pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid 10 bis 50 g, besonders bevorzugt 15 bis 35 g, höchst bevorzugt etwa 25 g Aktivkohle eingesetzt. Gegebenenfalls wird die Aktivkohle vor Einbringen in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung in Wasser aufgeschlämmt. Pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid werden zum Aufschlämmen

der Aktivkohle 70 bis 200 g, bevorzugt 100 bis 160 g, besonders bevorzugt ca. 135 g Wasser verwendet. Wird die Aktivkohle vor Einbringen in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung zuvor in Wasser aufgeschlämmt, empfiehlt es sich, mit der gleichen Menge Wasser nachzuspülen.

- 5 Bei konstanter Temperatur wird nach erfolgter Aktivkohlezugabe zwischen 5 bis 60 Minuten, bevorzugt zwischen 10 und 30 Minuten, besonders bevorzugt etwa 15 Minuten weitergerührt und die erhaltene Mischung filtriert, um die Aktivkohle zu entfernen. Der Filter wird anschließend mit Wasser nachgespült. Hierfür werden pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid 140 bis 400 g, bevorzugt 200 bis 320 g, höchst bevorzugt ca. 270 g Wasser verwendet.

Das Filtrat wird anschließend langsam abgekühlt, vorzugsweise auf eine Temperatur von 20-25°C. Die Abkühlung wird vorzugsweise mit einer Abkühlrate von 1 bis 10°C pro 10 bis 30 Minuten, bevorzugt von 2 bis 8°C pro 10 bis 30 Minuten, besonders bevorzugt von 3 bis 5°C pro 10 bis 20 Minuten, höchst bevorzugt von 3 bis 5°C pro

- 15 ca. 20 Minuten durchgeführt. Gegebenenfalls kann sich nach dem Abkühlen auf 20 bis 25°C eine weitere Abkühlung auf unter 20°C, besonders bevorzugt auf 10 bis 15°C anschließen.

Nach erfolgter Abkühlung wird zwischen 20 Minuten und 3 Stunden, vorzugsweise zwischen 40 Minuten und 2 Stunden, besonders bevorzugt etwa eine Stunde zur

- 20 Vervollständigung der Kristallisation nachgerührt.

Die entstandenen Kristalle werden abschließend durch Filtrieren oder Absaugen des Lösemittels isoliert. Sollte es erforderlich sein, die erhaltenen Kristalle einem weiteren Waschschnitt zu unterwerfen, empfiehlt es sich als Waschlösemittel Wasser oder Aceton zu verwenden. Pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid können zum

- 25 Waschen der erhaltenen Tiotropiumbromid-monohydrat-Kristalle 0,1 bis 1,0 L, bevorzugt 0,2 bis 0,5 L, besonders bevorzugt etwa 0,3 L Lösemittel Verwendung finden. Gegebenenfalls kann der Waschschnitt wiederholt durchgeführt werden.

Das erhaltene Produkt wird im Vakuum oder mittels erwärmer Umluft bis zum Erreichen eines Wassergehalts von 2,5 - 4,0 % getrocknet.

30

Ein Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft kristallines Tiotropiumbromid-monohydrat, welches gemäß vorstehend beschriebener Vorgehensweise erhältlich ist.

- 35 Das gemäß vorstehend beschriebener Vorgehensweise erhältliche Tiotropiumbromid-monohydrat wurde einer Untersuchung mittels DSC (Differential Scanning Calorimetry) unterworfen. Das DSC- diagramm weist zwei charakteristische Signale auf. Das erste, relativ breite, endotherme Signal zwischen 50-120°C ist auf die Entwässerung des Tiotropiumbromid-monohydrats zur

wasserfreien Form zurückzuführen. Das zweite, relativ scharfe, endotherme Maximum bei $230 \pm 5^\circ\text{C}$ ist dem Schmelzen der Substanz zuzuordnen (Figur 1). Diese Daten wurden mittels eines Mettler DSC 821 erhalten und mit dem Mettler Software-Paket STAR ausgewertet. Die Daten wurden bei einer Heizrate von 10 5 K/min erhoben.

Da die Substanz unter Zersetzung schmilzt (= inkongruenter Schmelzvorgang), hängt der beobachtete Schmelzpunkt sehr von der Heizrate ab. Bei geringeren Heizraten wird der Schmelz-/Zersetzungsvorgang bei deutlich niedrigeren Temperaturen beobachtet, so zum Beispiel mit einer Heizrate von 3 K/min bei 220 ± 10 5 °C. Es kann außerdem vorkommen, daß der Schmelzpeak aufgespalten vorliegt. Die Aufspaltung tritt umso stärker auf, je geringer die Heizrate im DSC-Experiment ist.

Dementsprechend zielt die vorliegende Erfindung auf kristallines Tiotropiumbromid-monohydrat, welches entsprechend Figur 1 durch ein endothermes Maximum bei 15 230°C ($\pm 5^\circ\text{C}$) bei einer Heizrate von 10K/min gekennzeichnet ist.

Das erfindungsgemäße Tiotropiumbromid-monohydrat wurde mittels IR-Spektroskopie charakterisiert. Die Daten wurden mittels eines Nicolet FTIR Spektrometers erhoben und mit dem Nicolet Softwarepaket OMNIC, Version 3.1 20 ausgewertet. Die Messung wurde mit $2,5 \mu\text{mol}$ Tiotropiumbromid-monohydrat in 300 mg KBr durchgeführt. Das erhaltene IR-Spektrum ist in Figur 2 wiedergegeben. Tabelle 1 faßt einige der wesentlichen Banden des IR-Spektrums zusammen.

Tabelle 1: Zuordnung von spezifischen Banden

25

Wellenzahl (cm^{-1})	Zuordnung	Schwingungstyp
3570, 3410	O-H	Streckschwingung
3105	Aryl C-H	Streckschwingung
1730	C=O	Streckschwingung
1260	Epoxid C-O	Streckschwingung
1035	Ester C-OC	Streckschwingung
720	Thiophen	Ringschwingung

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung kristallines Tiotropiumbromid-monohydrat, welches entsprechend Figur 2 durch ein IR-Spektrum gekennzeichnet ist, das unter anderen bei den Wellenzahlen 3570, 3410, 3105, 1730, 1260, 1035 30 und 720 cm^{-1} Banden aufweist.

- Das erfindungsgemäße Tiotropiumbromid-monohydrat wurde mittels Röntgenstrukturanalyse charakterisiert. Die Röntgenbeugungsintensitätsmessungen wurden auf einem AFC7R- 4-Kreisdiffraktometer (Rigaku) unter Verwendung von monochromatisierter Kupfer $\text{K}\alpha$ -Strahlung durchgeführt. Die Strukturlösung und
- 5 Verfeinerung der Kristallstruktur erfolgte mittels direkter Methoden (Programm SHELXS86) und FMLQ-Verfeinerung (Programm TeXsan). Experimentelle Details zur Kristallstruktur, Strukturlösung und -verfeinerung sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2: Experimentelle Daten zur Kristallstrukturanalyse von Tiotropiumbromid-
10 monohydrat.

A. Kristalldaten

	Empirische Formel	$[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}_2] \text{Br} \cdot \text{H}_2\text{O}$
	Formelgewicht	472.43 + 18.00
	Kristallfarbe, -gestalt	farblos, prismatisch
15	Kristallabmessungen	0.2 x 0.3 x 0.3 mm
	Kristallsystem	monoklin
	Gittertyp	primitiv
	Raumgruppe	$P 2_1/n$
	Gitterkonstanten	$a = 18.0774 \text{ \AA}$, $b = 11.9711 \text{ \AA}$ $c = 9.9321 \text{ \AA}$ $\beta = 102.691^\circ$ $V = 2096.96 \text{ \AA}^3$
20	Formeleinheiten pro Elementarzelle	4

25

B. Intensitätsmessungen

	Diffraktometer	Rigaku AFC7R
	Röntgengenerator	Rigaku RU200
	Wellenlänge	$\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$ (monochromatisierte Kupfer $\text{K}\alpha$ -Strahlung)
30	Strom, Spannung	50kV, 100mA
	Take-off Winkel	6
	Kristallmontage	wasserdampfgesättigte Kapillare
	Kristall-Detektor-Abstand	235mm
35	Detektor Öffnung	3.0 mm vertikal und horizontal
	Temperatur	18
	Bestimmung der Gitterkonstanten	25 Reflexe ($50.8^\circ < 2\Theta < 56.2^\circ$)
	Scan Typ	$\omega - 2\Theta$
	Scan Geschwindigkeit	8.0 32.0 /min in ω

	Scan Breite	(0.58 + 0.30 tan Θ) °
	2θ _{max}	120
	Messungen	5193
	Unabhängige Reflexe	3281 (Rint=0.051)
5	Korrekturen	Lorentz-Polarisation Absorption (Transmissionsfaktoren 0.56 – 1.00) Kristall-decay 10.47% Abfall

10 C. Verfeinerung

Reflexe (I > 3σI)	1978
Variable	254
Verhältnis Reflexe/Parameter	7.8
R-Werte: R, R _w	0.062, 0.066

15

Die durchgeführte Röntgenstrukturanalyse ergab, daß kristallines Toptropiumbromidhydrat eine einfache monoklinische Zelle mit folgenden Dimensionen aufweist:

a = 18.0774 Å, b = 11.9711 Å, c = 9.9321 Å, β = 102.691°, V = 2096.96 Å³.

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung kristallines Tiotropiumbromid-

20 monohydrat, welches durch vorstehend beschriebene Elementarzelle gekennzeichnet ist.

Durch die vorstehende Röntgenstrukturanalyse wurden die in Tabelle 3 beschriebenen Atomkoordinaten bestimmt:

25 Tabelle 3: Koordinaten

Atom	x	y	z	u (eq)
Br(1)	0.63938(7)	0.0490(1)	0.2651(1)	0.0696(4)
S(1)	0.2807(2)	0.8774(3)	0.1219(3)	0.086(1)
30 S(2)	0.4555(3)	0.6370(4)	0.4214(5)	0.141(2)
O(1)	0.2185(4)	0.7372(6)	0.4365(8)	0.079(3)
O(2)	0.3162(4)	0.6363(8)	0.5349(9)	0.106(3)
O(3)	0.3188(4)	0.9012(5)	0.4097(6)	0.058(2)
O(4)	0.0416(4)	0.9429(6)	0.3390(8)	0.085(3)
35 O(5)	0.8185(5)	0.0004(8)	0.2629(9)	0.106(3)
N(1)	0.0111(4)	0.7607(6)	0.4752(7)	0.052(2)
C(1)	0.2895(5)	0.7107(9)	0.4632(9)	0.048(3)
C(2)	0.3330(5)	0.7876(8)	0.3826(8)	0.048(3)
C(3)	0.3004(5)	0.7672(8)	0.2296(8)	0.046(3)

Fortsetzung Tabelle 3: Koordinaten

	Atom	x	y	z	u (eq)
5	C(4)	0.4173(5)	0.7650(8)	0.4148(8)	0.052(3)
	C(5)	0.1635(5)	0.6746(9)	0.497(1)	0.062(3)
	C(6)	0.1435(5)	0.7488(9)	0.6085(9)	0.057(3)
	C(7)	0.0989(6)	0.6415(8)	0.378(1)	0.059(3)
	C(8)	0.0382(5)	0.7325(9)	0.3439(9)	0.056(3)
10	C(9)	0.0761(6)	0.840(1)	0.315(1)	0.064(3)
	C(10)	0.1014(6)	0.8974(8)	0.443(1)	0.060(3)
	C(11)	0.0785(5)	0.8286(8)	0.5540(9)	0.053(3)
	C(12)	-0.0632(6)	0.826(1)	0.444(1)	0.086(4)
	C(13)	-0.0063(6)	0.6595(9)	0.554(1)	0.062(3)
15	C(14)	0.4747(4)	0.8652(9)	0.430(1)	0.030(2)
	C(15)	0.2839(5)	0.6644(9)	0.1629(9)	0.055(3)
	C(16)	0.528(2)	0.818(2)	0.445(2)	0.22(1)
	C(17)	0.5445(5)	0.702(2)	0.441(1)	0.144(6)
	C(18)	0.2552(6)	0.684(1)	0.019(1)	0.079(4)
20	C(19)	0.2507(6)	0.792(1)	-0.016(1)	0.080(4)
	H(1)	-0.0767	0.8453	0.5286	0.102
	H(2)	-0.0572	0.8919	0.3949	0.102
	H(3)	-0.1021	0.7810	0.3906	0.102
	H(4)	-0.0210	0.6826	0.6359	0.073
25	H(5)	-0.0463	0.6178	0.4982	0.073
	H(6)	0.0377	0.6134	0.5781	0.073
	H(7)	0.1300	0.7026	0.6770	0.069
	H(8)	0.1873	0.7915	0.6490	0.069
	H(9)	0.1190	0.6284	0.2985	0.069
30	H(10)	0.0762	0.5750	0.4016	0.069
	H(11)	0.1873	0.6082	0.5393	0.073
	H(12)	-0.0025	0.7116	0.2699	0.066
	H(13)	0.1084	0.8383	0.2506	0.075
	H(14)	0.1498	0.9329	0.4626	0.071
35	H(15)	0.0658	0.8734	0.6250	0.063
	H(16)	0.2906	0.5927	0.2065	0.065
	H(17)	0.2406	0.6258	-0.0469	0.094
	H(18)	0.2328	0.8191	-0.1075	0.097
	H(19)	0.4649	0.9443	0.4254	0.037
	H(20)	0.5729	0.8656	0.4660	0.268

Fortsetzung Tabelle 3: Koordinaten

Atom	x	y	z	u (eq)
H(21)	0.5930	0.6651	0.4477	0.165
5	H(22)	0.8192	-0.0610	0.1619
	H(23)	0.7603	0.0105	0.2412
				0.084

x, y, z: fraktionelle Koordinaten;

U(eq) mittlere quadratische Amplitude atomarer Bewegung im Kristall;

- 10 Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft aufgrund der pharmazeutischen Wirksamkeit des erfindungsgemäßen Hydrats die Verwendung von Tiotropiumbromid-monohydrat als Arzneimittel.
Zur Herstellung eines inhalativ applizierbaren Arzneimittels, insbesondere eines Inhalationspulvers, welches das durch die vorliegende Erfindung beschriebene
- 15 kristalline Tiotropiumbromid-monohydrat enthält, kann nach im Stand der Technik bekannten Verfahren vorgegangen werden. Diesbezüglich wird beispielsweise auf die Lehre der DE-A-179 22 07 verwiesen. Dementsprechend zielt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf Inhalationspulver gekennzeichnet durch einen Gehalt von Tiotropiumbromid-monohydrat.
- 20 Aufgrund der anticholinergen Wirksamkeit von Tiotropiumbromid-monohydrat zielt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf die Verwendung von Tiotropiumbromid-monohydrat zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, in denen die Applikation eines Anticholinergikums einen therapeutischen Nutzen entfalten kann. Bevorzugt ist die entsprechende
- 25 Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Asthma oder COPD.

Das nachfolgende Synthesebeispiel dient der Illustration eines exemplarisch durchgeführter Herstellungsverfahrens für kristallines Tiotropiumbromid-monohydrat.

- 30 Es ist lediglich als mögliche, exemplarisch dargestellte Vorgehensweise zu verstehen, ohne die Erfindung auf dessen Inhalt zu beschränken.

Synthesebeispiel

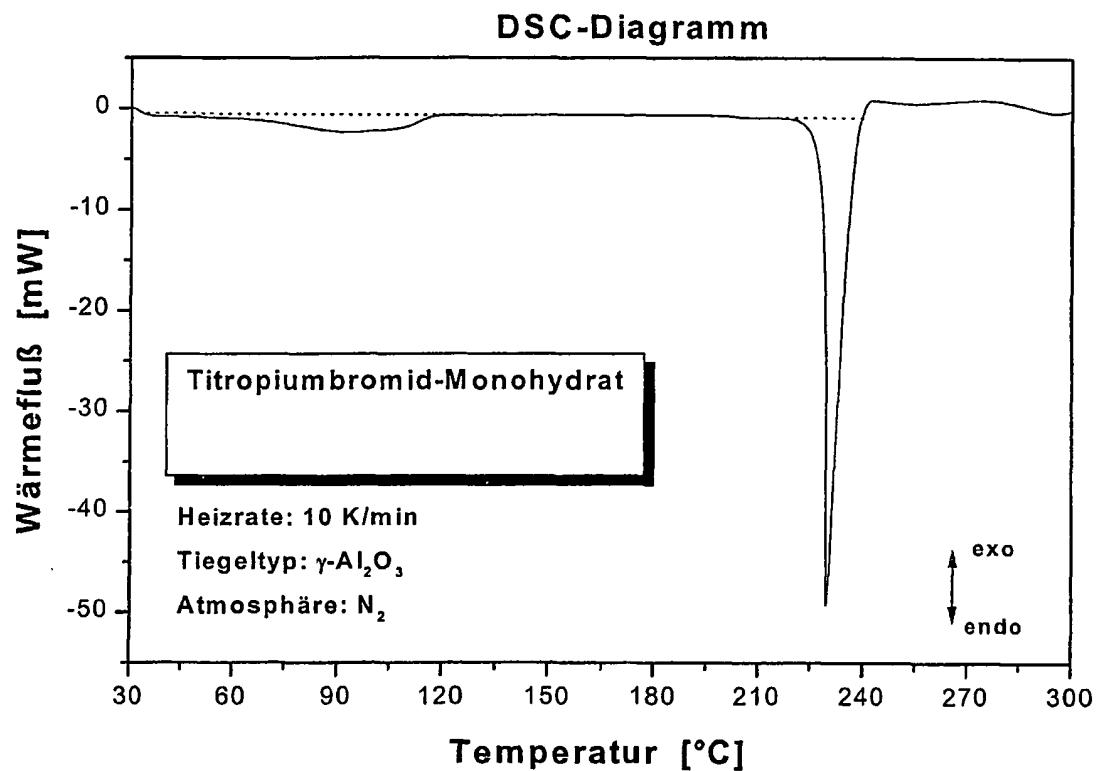
- In einem geeigneten Reaktionsgefäß werden in 25,7 kg Wasser 15,0 kg Tiotropiumbromid eingetragen. Die Mischung wird auf 80-90°C erhitzt und bei
- 35 gleichbleibender Temperatur solange gerührt, bis eine klare Lösung entsteht. Aktivkohle (0,8 kg), wasserfeucht, wird in 4,4 kg Wasser aufgeschlämmt, diese Mischung in die Tiotropiumbromid-haltige Lösung eingetragen und mit 4,3 kg Wasser nachgespült. Die so erhaltene Mischung wird wenigstens 15 min bei 80-90°C gerührt

- und anschließend über einen beheizten Filter in einen auf 70°C Manteltemperatur vorgewärmten Apparat filtriert. Der Filter wird mit 8,6 kg Wasser nachgespült. Der Apparateinhalt wird mit 3-5°C pro 20 Minuten auf eine Temperatur von 20-25°C abgekühlt. Mit Kaltwasserkühlung wird der Apparat auf 10-15°C weiter abgekühlt und
- 5 die Kristallisation durch mindestens einstündiges Nachröhren vervollständigt. Das Kristallisat wird über einen Nutschentrockner isoliert, der isolierte Kristallbrei mit 9 L kaltem Wasser (10-15°C) und kaltem Aceton (10-15°C) gewaschen. Die erhaltenen Kristalle werden bei 25°C über 2 Stunden im Stickstoffstrom getrocknet.
Ausbeute : 13,4 kg Tiotropiumbromid-monohydrat (86 % d. Th.)

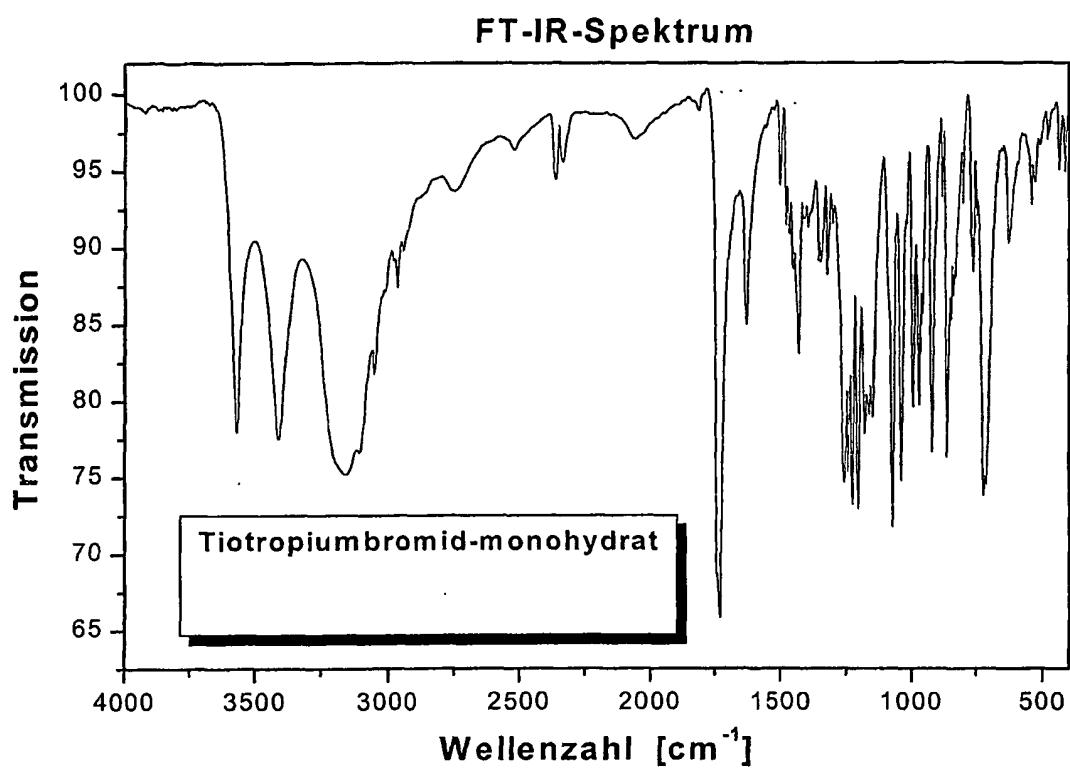
Patentansprüche

- 1) Kristallines Tiotropiumbromid-Monohydrat.
- 5 2) Kristallines Tiotropiumbromid-Monohydrat nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch ein bei der thermischen Analyse mittels DSC auftretendes endothermes Maximum bei $230 \pm 5^\circ\text{C}$ bei einer Heizrate von 10K/min.
- 10 3) Kristallines Tiotropiumbromid-Monohydrat nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet durch ein IR-Spektrum, das unter anderen bei den Wellenzahlen 3570, 3410, 3105, 1730, 1260, 1035 und 720 cm^{-1} Banden aufweist.
- 15 4) Kristallines Tiotropiumbromid-Monohydrat nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, gekennzeichnet durch eine einfache monoklinische Zelle mit folgenden Dimensionen: $a = 18.0774\text{ \AA}$, $b = 11.9711\text{ \AA}$, $c = 9.9321\text{ \AA}$, $\beta = 102.691^\circ$, $V = 2096.96\text{ \AA}^3$.
- 20 5) Verfahren zur Herstellung von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß
 - a) Tiotropiumbromid in Wasser aufgenommen wird,
 - b) die erhaltene Mischung erwärmt wird,
 - c) Aktivkohle zugesetzt wird und
 - d) nach Abtrennen der Aktivkohle Tiotropiumbromid-monohydrat unter langsamem Abkühlen der wässrigen Lösung langsam kristallisiert wird.
- 25 6) Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß
 - a) pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid 0,4 bis 1,5 kg Wasser verwendet werden,
 - b) die erhaltene Mischung auf mehr als 50°C erwärmt wird,
 - 30 c) pro Mol eingesetztes Tiotropiumbromid 10 bis 50 g Aktivkohle eingesetzt werden und nach erfolgter Aktivkohlezugabe zwischen 5 bis 60 Minuten, weitergerührt wird,
 - d) die erhaltene Mischung filtriert, das erhaltene Filtrat mit einer Abkühlrate von 1 bis 10°C pro 10 bis 30 Minuten auf eine Temperatur von 20-25°C abgekühlt und das Tiotropiumbromid-monohydrat dabei kristallisiert wird.
- 35 7) Arzneimittel gekennzeichnet durch einen Gehalt an kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat nach einem der Ansprüche 1 bis 4.

- 8) Arzneimittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein Inhalationspulver handelt.
- 9) Verwendung von kristallinem Tiotropiumbromid-monohydrat nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Erkrankungen, in denen die Applikation eines Anticholinergikums einen therapeutischen Nutzen entfalten kann.
- 10) Verwendung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Erkrankungen um Asthma oder COPD handelt.
- 11) Verfahren zur Herstellung von kristallinen Hydraten des Tiotropiumbromids, dadurch gekennzeichnet, daß Tiotropiumbromid in Wasser aufgenommen wird, die erhaltene Mischung erwärmt wird und abschließend die Hydrate des Tiotropiumbromids unter langsamem Abkühlen kristallisiert werden.
- 12) Kristalline Hydrate des Tiotropiumbromids, erhältlich durch das Verfahren nach Anspruch 11.



Figur 1:



Figur 2:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In. onal Application No

PCT/EP 01/11225

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D451/10 A61K31/46 A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 07567 A (JAGO RESEARCH AG) 17 February 2000 (2000-02-17) claims; example 7 ---	1,7,8
A	WO 94 13262 A (JAGER, PAUL, D. ET AL.) 23 June 1994 (1994-06-23) page 8; claims ---	1,7,8
A	EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 27 March 1991 (1991-03-27) cited in the application page 4, line 39 - line 54; claims ---	1,7

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *g* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search	Date of mailing of the International search report
20 March 2002	02/04/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Van Bijlen, H

Information on patent family members

Inventor Application No

PCT/EP 01/11225

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0007567	A	17-02-2000	AU WO CN EP NO	4893999 A 0007567 A1 1315852 T 1102579 A1 20010531 A	28-02-2000 17-02-2000 03-10-2001 30-05-2001 31-01-2001
WO 9413262	A	23-06-1994	AT AU AU AU BG BG BR CZ DE DE DK EP ES FI GB GR HK HU JP JP LV LV NO NZ PL SG SK WO WO US US US US CN RU TW ZA	177941 T 680227 B2 5740594 A 6048694 A 62382 B1 99760 A 9307627 A 9501490 A3 69324161 D1 69324161 T2 673240 T3 0673240 A1 2129117 T3 952842 A 2288978 A ,B 3030529 T3 1011620 A1 72985 A2 3009924 B2 8509459 T 10911 A 10911 B 952269 A 259192 A 309333 A1 52459 A1 76095 A3 9413262 A1 9413263 A1 6045778 A 5676930 A 5955058 A 1095265 A ,B 2126248 C1 403657 B 9309195 A	15-04-1999 24-07-1997 04-07-1994 04-07-1994 29-10-1999 29-02-1996 15-06-1999 13-12-1995 29-04-1999 28-10-1999 11-10-1999 27-09-1995 01-06-1999 09-06-1995 08-11-1995 29-10-1999 20-04-2000 28-06-1996 14-02-2000 08-10-1996 20-12-1995 20-04-1996 08-06-1995 26-05-1997 02-10-1995 28-09-1998 08-01-1997 23-06-1994 23-06-1994 04-04-2000 14-10-1997 21-09-1999 23-11-1994 20-02-1999 01-09-2000 08-06-1995
EP 418716	A	27-03-1991	DE AT AU AU BG CA CZ DD DE DK WO EP ES HR HU	3931041 A1 103914 T 642913 B2 6431890 A 61295 B2 2066248 A1 9004523 A3 297647 A5 59005250 D1 418716 T3 9104252 A1 0418716 A1 2052125 T3 940723 A1 60740 A2	28-03-1991 15-04-1994 04-11-1993 18-04-1991 30-04-1997 17-03-1991 11-11-1998 16-01-1992 11-05-1994 02-05-1994 04-04-1991 27-03-1991 01-07-1994 30-06-1997 28-10-1992

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/11225

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 418716	A	HU	208823 B	28-01-1994
		HU	210612 B3	29-05-1995
		IE	903342 A1	10-04-1991
		IL	95691 A	23-07-1996
		JP	7030074 B	05-04-1995
		JP	5502438 T	28-04-1993
		KR	168432 B1	15-01-1999
		MX	9203150 A1	01-07-1992
		NO	301478 B1	03-11-1997
		NZ	235306 A	24-06-1997
		PL	168468 B1	29-02-1996
		PT	95312 A ,B	22-05-1991
		SI	9011744 A ,B	31-10-1997
		SK	452390 A3	04-11-1998
		RU	2073677 C1	20-02-1997
		US	5610163 A	11-03-1997
		ZA	9007338 A	26-08-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/11225

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D451/10 A61K31/46 A61P43/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
 IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00 07567 A (JAGO RESEARCH AG) 17. Februar 2000 (2000-02-17) Ansprüche; Beispiel 7 ----	1,7,8
A	WO 94 13262 A (JAGER, PAUL, D. ET AL.) 23. Juni 1994 (1994-06-23) Seite 8; Ansprüche ----	1,7,8
A	EP 0 418 716 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG) 27. März 1991 (1991-03-27) in der Anmeldung erwähnt Seite 4, Zeile 39 - Zeile 54; Ansprüche -----	1,7

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidieren, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

20. März 2002

02/04/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijljen, H

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0007567	A	17-02-2000	AU	4893999 A		28-02-2000
			WO	0007567 A1		17-02-2000
			CN	1315852 T		03-10-2001
			EP	1102579 A1		30-05-2001
			NO	20010531 A		31-01-2001
WO 9413262	A	23-06-1994	AT	177941 T		15-04-1999
			AU	680227 B2		24-07-1997
			AU	5740594 A		04-07-1994
			AU	6048694 A		04-07-1994
			BG	62382 B1		29-10-1999
			BG	99760 A		29-02-1996
			BR	9307627 A		15-06-1999
			CZ	9501490 A3		13-12-1995
			DE	69324161 D1		29-04-1999
			DE	69324161 T2		28-10-1999
			DK	673240 T3		11-10-1999
			EP	0673240 A1		27-09-1995
			ES	2129117 T3		01-06-1999
			FI	952842 A		09-06-1995
			GB	2288978 A , B		08-11-1995
			GR	3030529 T3		29-10-1999
			HK	1011620 A1		20-04-2000
			HU	72985 A2		28-06-1996
			JP	3009924 B2		14-02-2000
			JP	8509459 T		08-10-1996
			LV	10911 A		20-12-1995
			LV	10911 B		20-04-1996
			NO	952269 A		08-06-1995
			NZ	259192 A		26-05-1997
			PL	309333 A1		02-10-1995
			SG	52459 A1		28-09-1998
			SK	76095 A3		08-01-1997
			WO	9413262 A1		23-06-1994
			WO	9413263 A1		23-06-1994
			US	6045778 A		04-04-2000
			US	5676930 A		14-10-1997
			US	5955058 A		21-09-1999
			CN	1095265 A , B		23-11-1994
			RU	2126248 C1		20-02-1999
			TW	403657 B		01-09-2000
			ZA	9309195 A		08-06-1995
EP 418716	A	27-03-1991	DE	3931041 A1		28-03-1991
			AT	103914 T		15-04-1994
			AU	642913 B2		04-11-1993
			AU	6431890 A		18-04-1991
			BG	61295 B2		30-04-1997
			CA	2066248 A1		17-03-1991
			CZ	9004523 A3		11-11-1998
			DD	297647 A5		16-01-1992
			DE	59005250 D1		11-05-1994
			DK	418716 T3		02-05-1994
			WO	9104252 A1		04-04-1991
			EP	0418716 A1		27-03-1991
			ES	2052125 T3		01-07-1994
			HR	940723 A1		30-06-1997
			HU	60740 A2		28-10-1992

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 418716	A	HU 208823 B	28-01-1994
		HU 210612 B3	29-05-1995
		IE 903342 A1	10-04-1991
		IL 95691 A	23-07-1996
		JP 7030074 B	05-04-1995
		JP 5502438 T	28-04-1993
		KR 168432 B1	15-01-1999
		MX 9203150 A1	01-07-1992
		NO 301478 B1	03-11-1997
		NZ 235306 A	24-06-1997
		PL 168468 B1	29-02-1996
		PT 95312 A ,B	22-05-1991
		SI 9011744 A ,B	31-10-1997
		SK 452390 A3	04-11-1998
		RU 2073677 C1	20-02-1997
		US 5610163 A	11-03-1997
		ZA 9007338 A	26-08-1992